

Розчинний рецептор трансферину як маркер активності еритропоезу у хворих на хронічну серцеву недостатність та хронічну хворобу нирок з анемією різного ступеня тяжкості

Н.Г.Риндіна

Харківський національний медичний університет, кафедра внутрішньої медицини №2, клінічної імунології та алергології Харків, Україна

Мета дослідження — оцінити активність еритропоезу на підставі визначення динаміки рівня розчинного рецептора трансферину у хворих на хронічну серцеву недостатність та хронічну хворобу нирок з анемією різного ступеня тяжкості. Концентрацію розчинного рецептора трансферину визначали імуноферментним методом. Результати вивчення динаміки розчинного рецептора трансферину в анемічних хворих з хронічною серцевою недостатністю і хронічною хворобою нирок виявили глибокі порушення у вигляді зниження його сироваткових концентрацій паралельно з наростанням ступеня тяжкості анемії, що відображає виснаження еритропоетичної активності. Наявність легкого ступеня анемії у хворих на хронічну серцеву недостатність та хронічну хворобу нирок супроводжується достатньою активністю еритропоезу, що вказує на існування адекватних адаптаційних реакцій на цьому етапі. Прогресування ступеня тяжкості анемії характеризується зниженням еритропоетичної активності.

Ключові слова: хронічна серцева недостатність, хронічна хвороба нирок, анемія, розчинний рецептор трансферину.

ВСТУП

Хронічна серцева недостатність (ХСН) залишається серйозною медико-соціальною проблемою в Україні та в усьому світі внаслідок несприятливого прогнозу [1]. За даними на-

ціональних реєстрів європейських країн та епідеміологічних досліджень, розповсюдженість ХСН складає 10-20% у хворих старше 70 років [3]. До факторів, які суттєво впливають на прогноз і клінічний перебіг ХСН, відносяться супутні дисфункція нирок і анемія [6]. За даними великих проспективних досліджень, зниження рівня гемоглобіну (Hb) відмічено у 14-49% хворих на ХСН [1]. Анемія, яка асоціюється з ХСН, є незалежним фактором ризику смерті протягом року серед пацієнтів із ХСН [9]. Наявність зв'язків між хронічною хворобою нирок (ХХН), ХСН та анемією надала можливість Silverberg та співавторам говорити про синдром кардіоренальної анемії чи кардіоренальний синдром (КРС), який був названий порочним колом, кожна складова частина якого може бути причиною чи фактором, що обтяжує іншу патологію [10]. Згідно з класифікацією С. Ronco, існує п'ять типів КРС. Класифікація даного синдрому враховує, який з органів був уражений в першу чергу, а також подальші патофізіологічні відносини [8]. Дана робота розглядає наявність анемії на тлі II типу КРС, тобто існування протягом довгого часу порушення функції серця — ХСН — призвело до розвитку та прогресування патології нирок.

Причини розвитку анемії на тлі ХСН та ХХН багатогранні та маловивчені, а опубліковані відомості досить суперечливі. Важлива роль відводиться цитокиновій активації, мікрокровотраті внаслідок гастропатії, пов'язаної з тривалим прийомом ацетилсаліцилової кислоти, наявності стійкої мальабсорбції, тривалому прийому інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту [1, 2, 4, 6, 10]. Також обговорюється роль ішемічної дисфункції червоного кісткового мозку у хворих на ХСН.

На сучасному етапі зацікавленість дослідників спрямована на вивчення нових маркерів для оцінки функціонального стану червоного кісткового мозку в анемічних хворих на тлі різних патологічних станів. У зв'язку із цим інтерес представляє визначення розчинного рецептора трансферину (ррТф) у анемічних хворих на ХСН та ХХН. ррТф представляє собою пептид з молекулярною масою 95 кДа, який відчіплюється від рецептора на поверхні клітини та потрапляє у кровообіг. Близько 80% рецепторів трансферину (рТф) локалізовано на плазматичній мембрані еритропоетичних клітин. Щільність ррТф на поверхні клітин-попередників еритроцита підвищується за мірою їх розвитку до ретикулоциту. У той же час на поверхні зрілого еритроцита ці рецептори не виявляються. Крім того, ррТф є в клітинах плаценти, лімфоцитах і деяких пухлинних клітинах [11].

Показник ррТф відображує оновлення еритроїдних клітин, яке визначається швидкістю проліферації і потребою у залізі. Зміни рівня ррТф у сироватці крові пов'язують зі змінами швидкості росту еритроїдної тканини. За результатами дослідження С.Орасіч, наявність анемії у хворих на ХСН асоціюється з підвищенням вмісту ррТф [7]. Проте залишається дискусійним питання змін концентрацій ррТф у пацієнтів на ХСН за наявності ХХН у залежності від ступеня тяжкості анемії.

Метою дослідження була оцінка активності еритропоезу на підставі визначення динаміки рівня ррТф у хворих на хронічну серцеву недостатність та хронічну хворобу нирок з анемією різного ступеня тяжкості.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Обстежено 129 хворих на ХСН II-IV ФК внаслідок ішемічної хвороби серця (ІХС), які знаходились на лікуванні у кардіологічному відділенні Харківської міської клінічної лікарні №27 (середній вік склав $71,42 \pm 8,66$ року). До основної групи увійшов 71 анемічний хворий на ХСН, у якого діагностовано ХХН. Групу порівняння склали 58 хворих на ХСН без анемії та ХХН. Із дослідження було виключено хворих на гострий коронарний синдром, гострий інфаркт міокарда, із захворюваннями, які могли б стати причиною анемії: патологією шлунково-кишкового тракту, онкологічними захворюваннями, кровотечами, що були діагностовані напередодні госпіталізації або під час госпіталізації.

ФК ХСН встановлювали згідно з класифікацією Нью-йоркської асоціації серця (NYHA). Наявність та стадії ХХН визначали за класифікацією, запропонованою експертами Національного ниркового фонду США (NKF) K/DOQ і в 2005 році затверджену II з'їздом нефрологів України. Діагноз анемії встановлювали згідно з критеріями Медичного комітету стандартів гематології (ICST, 1989): зниження концентрації Hb у венозній крові менш ніж 120 г/л для жінок та менш ніж 130 г/л для чоловіків. Ступінь тяжкості анемії оцінювали за рівнем показника Hb: до легкого ступеня анемії відносили зниження рівня Hb менше 120 г/л (для жінок) або 130 г/л (у чоловіків) до 90 г/л, середнього — від 89 г/л до 70 г/л і тяжкого — 69 г/л та менше.

З числа обстежених ХСН II ФК мали 35 хворих, III ФК — 21 хворий та IV ФК — 15 хворих. Серед причин ХХН були наступні: хронічний пієлонефрит у 49 хворих, сечо-кам'яна хвороба у 2 хворих, діабетична та гіпертензивна нефропатія у 34 та 65 пацієнтів відповідно. Поєднання хронічного пієлонефриту та діабетичної нефропатії діагностовано у 10 хворих, хронічного пієлонефриту із сечо-кам'яною хворобою — в 1 пацієнта. ХХН II стадії діагностовано у 26 хворих, III стадії — у 45 хворих.

Аналізуючи лабораторні показники згідно з класифікацією, анемія легкого ступеня визначалась у 40 хворих, середнього ступеня тяжкості — у 21 хворого та тяжкого — у 10 хворих основної групи.

Усім хворим виконано клінічний та біохімічний аналізи крові. Ниркову функцію оцінювали за допомогою швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), яку розраховували за допомогою формули Cockcroft-Gault. Пацієнтам виконано інструментальні дослідження: ЕКГ, ехокардіографію в доплеррежимі, УЗД печінки та нирок, фіброгастроуденоскопію в разі потреби. Концентрацію ррТф визначали імуноферментним методом за допомогою набору реагентів «Растворимый рецептор трансферрина — ИФА-БЕСТ» (ЗАТ «Вектор-Бест», Новосибірськ, Росія).

Статистична обробка отриманих даних проводилася з використанням пакета статистичних програм «Microsoft Excel». Дані наведені у вигляді середніх величин та похибки середнього. Статистична значимість різних середніх визначалася за критерієм F-Фішера. Наявність взаємозв'язків між досліджуваними показниками визначено за допомогою кореляцій Спірмена (r).

ТАБЛИЦЯ 1

Показники еритропоезу і ррТф у хворих на ХСН та ХХН у залежності від наявності або відсутності анемії та ознак ниркової дисфункції (M±m)

Показники	Хворі з анемією на тлі ХСН та ХХН (n=71)	Хворі на ХСН без ознак анемії та ХХН (n=58)
Еритроцити, *10 ¹² /л	3,34±0,06*	4,61±0,06
Гемоглобін, г/л	88,87±1,92*	135,4 ±1,42
Кольоровий показник, Од	0,78±0,005*	0,87±0,003
Швидкість клубочкової фільтрації, мл/хв./1,73 м ²	51,82±2,81*	89,7±3,52
ррТф, мкг/мл	1,265±0,15*	2,25±0,067

Примітки: * – p < 0,001 при співставленні з групою ХСН без ознак анемії та ХХН.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У пацієнтів основної групи порівняно з групою зіставлення знайдено вірогідне зниження рівня Нь, еритроцитів, кольорового показника (КП), ШКФ та ррТф (p<0,001). Дані наведені в табл. 1.

Аналіз результатів основної групи пацієнтів було проведено згідно зіступенем тяжкості анемії. При співставленні рівнів еритроцитів, КП, Нь в анемічних хворих на ХСН з ХХН відмічається вірогідне зниження цих показників зі зростанням тяжкості анемії (табл. 2).

Рівень ШКФ у хворих основної групи знижувався вірогідно, сягав мінімуму у пацієнтів з тяжким ступенем анемії. У хворих основної групи, відмічено вірогідне зниження концентрації ррТф пропорційно тяжкості анемії (відмінності вірогідні p<0,001). При співставленні отриманих результатів у пацієнтів з анемією різного ступеня тяжкості та групою порівняння привертає увагу той факт, що у хворих з легким ступенем тяжкості анемії концентрація ррТф вірогідно не відрізняється від групи зіставлення. Що стосується анемії середньої тяжкості,

виявляється зниження рівня даного показника у порівнянні з групою зіставлення. Тяжкий ступінь анемії у хворих на ХСН та ХХН характеризується різким зменшенням концентрації ррТф порівняно з групою зіставлення. Показник сягає мінімуму у хворих з анемією тяжкого ступеня у порівнянні як з групою зіставлення, так і з пацієнтами, що мали легкий та середній ступінь тяжкості анемії. Представляє інтерес аналіз характеру зв'язків між показниками, що вивчаються, у хворих на ХСН за наявності дисфункції нирок. У хворих основної групи знайдено прямі зв'язки між рівнем ррТф та Нь (r=0,34), ШКФ (r=0,58). Тобто зростання ниркової дисфункції у хворих з анемією на тлі ХСН та ХХН супроводжується зменшенням концентрації ррТф, що вказує на зниження активності еритропоезу, та формуванням анемії. Отримані нами дані співпадають з результатами Y.Veguin, який вказує на зниження ррТф у хворих з нирковою дисфункцією [5].

Підвищення вмісту ррТф у хворих з анемією легкого ступеня на тлі ХСН та ХХН порівняно з тяжким та середньотяжким ступенем, а також відсутність вірогідних відмінностей у порівнянні з групою зіставлення відображує спробу

ТАБЛИЦЯ 2

Показники еритропоезу, ррТф у хворих з анемією різного ступеня тяжкості на тлі ХСН з ХХН (M±m)

Показники	Анемічні хворі на ХСН та ХХН (n=71)			Хворі на ХСН без ознак анемії та ХХН (n=58)
	Анемія I ступеня n=40	Анемія II ступеня n=21	Анемія III ступеня n=10	
Еритроцити, *10 ¹² /л	3,6±0,01*#	3,2±0,02*#	2,29±0,15#	4,61±0,06
Гемоглобін, г/л	100,1±0,8*#	82,57±1,1*#	57,2±2,9#	135,4 ±1,42
Кольоровий показник, Од	0,8±0,004*#	0,7±0,008#	0,76±0,02#	0,87±0,003
Швидкість клубочкової фільтрації, мл/хв./1,73 м ²	52,6±2,3**#	47,64±3,5#	42,01±1,5#	89,7±3,52
ррТф, мкг/мл	2,21±0,05*	1,117±0,04*#	0,47±0,02#	2,25±0,067

Примітки: * – p<0,001 при співставленні з анемією III ступеня групи ХСН та ХХН; ** – p<0,05 при співставленні з анемією III ступеня групи ХСН та ХХН; # – p<0,001 при співставленні з групою ХСН без анемії та ХХН.

нормалізації Hb за рахунок активного еритропоезу. Надалі концентрація ррТф знижується, тобто зростання виразності анемії на тлі ХСН та ХХН супроводжується падінням еритропоектичної активності.

Таким чином, проведене дослідження вказує на можливість розгляду ррТф як специфічного індикатора еритропоезу в анемічних пацієнтів з ХСН та ХХН.

ВИСНОВКИ

1. Наявність легкого ступеня анемії у хворих на хронічну серцеву недостатність з хронічною хворобою нирок супроводжується достатньою активністю еритропоезу, що вказує на існування адекватних адаптаційних реакцій на цьому етапі.

2. Прогресування ступеня тяжкості анемії характеризується зниженням активності еритропоезу. У хворих з тяжким ступенем анемії на тлі хронічної серцевої недостатності та хронічної хвороби нирок визначається виснаження еритропоектичної активності, що підтверджується мінімальними концентраціями розчинного рецептора трансферину.

Перспективами дослідження є проведення аналізу зв'язків між розчинним рецептором трансферину та центральними регуляторами еритропоезу у пацієнтів з анемією на тлі хронічної серцевої недостатності у хворих з різними стадіями хронічної хвороби нирок.

ЛІТЕРАТУРА

1. Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у больных с хронической сердечной недостаточностью коронарного генеза с сопутствующей железодефицитной анемией / Е.Н.Амосова, Л.Л.Сидорова, В.Н.Царалунга [и др.] // Серце і судини. — 2011. — №3. — С. 71-80.
2. Арутюнов Г.П. Анемия у больных с хронической сердечной недостаточностью / Г.П.Арутюнов // Сердечная недостаточность. — 2003. — Т.4, №5 — С. 224-228.
3. Воронков Л.Г. Рекомендації Асоціації кардіологів України з лікування хронічної серцевої недостатності у дорослих (перегляд 2011) / Л.Г.Воронков, К.М.Амосова, А.Е.Багрій // Серцева недостатність. — 2011. — №1. — С. 101-116.
4. Кравчун П.Г. Распространенность анемии у госпитализированных больных с хронической сердечной недостаточностью / П.Г.Кравчун, П.И.Рыначак, Л.А.Лашина // Экспериментальная і клінічна медицина. — Харків, 2008. — №2. — С. 117-121.
5. Beguin Y. Soluble transferrin receptor for the evaluation of erythropoiesis and iron status / Y.Beguin // Clinica Chimica Acta. — 2003. — №329. — P. 9-22.

6. Lipsic E. Erythropoietin, iron, or both in heart failure: FAIR-HF in perspective / E.Lipsic, P. van der Meer // European Journal of Heart Failure. — 2010. — №12. — P. 104-105.
7. Opasich C. Blunted erythropoietin production and defective iron supply for erythropoiesis as major causes of in patients with chronic heart failure / C. Opasich, M. Cazzola, L. Scelsi // Eur. Heart J. — 2005. — №26. — P. 2232-2237.
8. Ronco C. Cardiorenal syndrome / C. Ronco, M. Haapio, A. A. House // J. Am. Coll. Cardiol. — 2008. — Vol. 52. — P. 1527-1539.
9. Shaheen F. Prevalence of anemia in predialysis chronic kidney disease patients / F.Shaheen, M.Z.Souqiyeh, B.A.Al-Attar // J. Kidney Dis. Transpl. — 2011. — №22. — P. 456-463.
10. Silverberg D. S. Anemia, chronic renal disease and congestive heart failure—the cardio renal anemia syndrome: the need for cooperation between cardiologists and nephrologists / D.S.Silverberg, D.Steinbruch, Y.Schwartz // Int. Urol. Nephrol. — 2006. — №38. — P. 295-310.
11. Skikne B.S. Circulating Transferrin Receptor Assay — Coming of Age / B.S.Skikne // Clinical Chemistry. — 1998. — Vol. 44, №1. — P. 7-9.

Н.Г.Рындина. Растворимый рецептор трансферрина как маркер активности эритропоеза у больных с хронической сердечной недостаточностью и хронической болезнью почек с анемией различной степени тяжести. Харьков, Украина.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, хроническая болезнь почек, анемия, растворимый рецептор трансферрина.

Цель исследования — оценить активность эритропоеза на основании определения динамики уровня растворимого рецептора трансферрина у больных с хронической сердечной недостаточностью и хронической болезнью почек с анемией различной степени тяжести. Концентрацию растворимого рецептора трансферрина определяли иммуноферментным методом. Результаты изучения динамики растворимого рецептора трансферрина у больных с анемией на фоне хронической сердечной недостаточности и хронической болезни почек выявили глубокие нарушения в виде снижения его сывороточных концентраций параллельно с нарастанием тяжести анемии, что отражает истощение эритропоектической активности. Наличие легкой степени анемии у больных с хронической сердечной недостаточностью и хронической болезнью почек сопровождается достаточной активностью эритропоеза, что указывает на существование адекватных адаптационных реакций на этом этапе. Прогрессирование степени тяжести анемии характеризуется снижением эритропоектической активности.

N.G.Ryndina. Soluble transferrin receptor as a marker of erythropoiesis activity in patients with chronic heart failure and chronic kidney disease with anemia varying grades of severity. Kharkiv, Ukraine.

Key words: chronic heart failure, chronic kidney disease, anemia, soluble transferrin receptor.

The aim of the study is to evaluate the activity of erythropoiesis based on determining the dynamics of soluble transferrin receptor level in patients with chronic heart failure and chronic kidney disease with anemia varying grades of severity. The concentration of soluble transferrin receptor was determined by im-

unoassay method. Results of studying the dynamics of soluble transferrin receptor in anemic patients with chronic heart failure and chronic kidney disease showed deep disturbances in the form of its serum concentrations reduction in parallel with anemia severity, which reflects the depletion of erythropoietic activity. Presence of 1st of grade anemia in patients with chronic heart failure and chronic kidney disease is accompanied with sufficient erythropoiesis, which indicates the existence of adequate adaptive reactions at this stage. Progression of anemia severity was characterized by reduced erythropoietic activity.

Надійшла до редакції 17.12.2011 р.